



BUZANÇAIS (INDRE), IMPRIMERIE F. DEVERDUN.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1901

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 28 novembre 1901, à 1 heure

PAR

Georges JULLIEN

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né à Châlons-sur-Marne le 29 Mars 1874

LA

DÉGÉNÉRESCENCE RÉNALE AMYLOÏDE

ET LA

PERMÉABILITÉ AU BLEU DE MÉTHYLÈNE

Président : M. DEBOVE, Professeur.

<i>Juges : MM.</i>	{	NETTER,	<i>Professeur.</i>
		LAUNOIS,	<i>Agrégé.</i>
		RÉNON,	<i>Agrégé.</i>

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET

PARIS. — 36, Rue Serpente. — PARIS

(EN FACE LA FACULTÉ DE MÉDECINE)

1901

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 28 novembre 1901, à 1 heure

PAR

Georges JULLIEN

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né à Châlons-sur-Marne le 29 Mars 1874

LA

DÉGÉNÉRESCENCE RÉNALE AMYLOÏDE

ET LA

PERMÉABILITÉ AU BLEU DE MÉTHYLÈNE

Président : M. DEBOVE, Professeur.

<i>Juges : MM.</i>	{	NETTER,	<i>Professeur.</i>
		LAUNOIS,	<i>Agrégé.</i>
		RÉNON,	<i>Agrégé.</i>

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET

PARIS. — 36, Rue Serpente. — PARIS

(EN FACE LA FACULTÉ DE MÉDECINE)

1901

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen M	
Professeurs	
Anatomie.....	BROUARDEL.
Physiologie.....	MM.
Physique médicale.....	FARABEUF.
Chimie organique et chimie minérale.....	CH. RICHET.
Histoire naturelle médicale.....	GARIEL.
Pathologie et thérapeutique générales.....	GAUTIER.
	BLANCHARD.
	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
	DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....	CORNIL.
Histologie.....	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.....	BERGER.
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique.....	LANDOUZY.
Hygiène.....	PROUST.
Médecine légale.....	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BRISAUD.
Pathologie expérimentale et comparée.....	CHANTEMESSE.
	N.
Clinique médicale.....	JACCOUD.
	HAYEM.
	DIEULAFOY.
	GRANCHER.
Maladies des enfants.....	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.....	TERRIER.
	DUPLAY.
Clinique chirurgicale.....	LEDENTU.
	TILLAUX.
Clinique ophthalmologique.....	PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique d'accouchement.....	BUDIN.
	PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GILLES DE LA TOURETTE.	SÉBILEAU.
ALBARRAN.	HEIM.	TEISSIER.
ANDRE.	HARTMANN.	THIERY.
BONNAIRE.	LANGLOIS.	THIROLOY.
BROCA Auguste.	LAUNOIS.	THOINOT.
BROCA André.	LEGUEU.	VAQUEZ.
CHARRIN.	LEJARS.	VARNIER.
CHASSEVENT.	LEPAGE.	WALLICH.
DELBET.	MARFAN.	WALTHER.
DESGREZ.	MAUCLAIRE.	WIDAL.
DUPRE.	MENETRIER.	WURTZ.
FAURE.	MERY.	—
GAUCHER.	ROGER.	

Chef des travaux anatomiques..... M. RIEFFEL.

Par délibération, en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND'PERE

M. GEORGES ADAM

Président du Tribunal de Sarreguemines

(Lorraine annexée)

Chevalier de la Légion d'Honneur

Médaillé de Sainte-Hélène

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES SŒURS

A M. PAUL ADAM

MON ONCLE

Capitaine de cavalerie en retraite

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES ONCLES

A M. LE DOCTEUR TONY PIERRE

MON BEAU-FRÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBOVE

Membre de l'Académie de médecine
Professeur de la Faculté de médecine
Médecin de l'hôpital Beaujon

AVANT-PROPOS

Je désire témoigner ici ma gratitude à tous ceux qui ont contribué à mon instruction médicale.

Tout d'abord ma reconnaissance s'adresse à mes parents qui ont fait bien des sacrifices pour me permettre d'arriver au terme de ces études, et qui ont eu à cœur de faire de moi un homme qui pût remplir son rôle dans la société, et soulager ses semblables.

Pendant mes années d'externat, j'ai fréquenté les Services de Maîtres éminents qui m'ont appris comment l'on soigne et comment l'on guérit les malades.

Je suis particulièrement reconnaissant à M. le Docteur Lucas-Championnière d'avoir bien voulu me donner une place dans son Service, en première année d'externat. Par ses savantes leçons, j'ai acquis mes premières notions en chirurgie, et je n'oublierai jamais avec quelle obligeance il m'a appris le massage et ses applications si nombreuses. Ma seconde année d'externat s'est écoulée dans le Service de M. le Docteur Barth qui a bien voulu, à différentes reprises, me témoigner un grand intérêt. Il ne m'appartient pas de faire l'éloge du Service de M. le Docteur Barth, ni de l'enseignement essentiellement clinique que j'y ai trouvé.

Je dirai seulement qu'en le quittant, je savais examiner, ausculter et traiter un malade.

L'année suivante, j'ai puisé dans le Service de M. le Professeur agrégé Achard les compléments de mon éducation médicale. J'ai vu combien le laboratoire pouvait aider la clinique, mais j'y ai surtout trouvé un Maître dont la science est immense et dont le dévouement égale la science.

Enfin une année d'externat dans le Service de M. le Professeur agrégé Lejars m'a permis de compléter mes études chirurgicales et d'assister à des opérations aussi nombreuses que variées. Je me souviendrai toujours de l'enseignement si clair et si complet qu'il m'a donné et qui est appelé à me rendre dans la suite, d'immenses services.

Je suis donc heureux aujourd'hui de prier chacun de mes Maîtres d'agréer l'expression de ma gratitude la plus vive et la plus respectueuse, et tout particulièrement M. le Professeur agrégé Achard, dont le dévouement et la bonté sont connus et appréciés à une haute et juste valeur par tous ceux qui l'ont approché.

Il a bien voulu me faire l'honneur de m'indiquer le sujet de ma thèse et ses conseils éclairés ne m'ont pas fait défaut un seul instant. Je lui offre donc ce travail et j'y joins l'expression de ma respectueuse et absolue reconnaissance.

Je prie aussi M. le Professeur Debove d'accepter mes remerciements pour le grand honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Je remercie tout particulièrement MM. Lœper et Laubry, Internes des Hôpitaux ; je leur suis reconnaissant de l'ami-

tié et de l'intérêt qu'ils m'ont toujours témoignés, en particulier pour cette thèse ; grâce aux observations qu'ils ont recueillies et qu'ils ont bien voulu me confier, il m'a été plus facile de documenter ce travail.

M. le Professeur agrégé Launois, M. le Docteur Bois-sard, M. le Docteur Clerc, M. le Docteur Dagron voudront bien aussi me permettre de leur exprimer ma reconnaissance.

INTRODUCTION

Pendant longtemps la dégénérescence amyloïde a été confondue avec un certain nombre de lésions qui s'en rapprochaient par quelques-uns de leurs symptômes, mais dont la nature était bien différente.

Les anciens auteurs ont ainsi englobé dans le groupe vague des engorgements viscéraux un certain nombre de faits qui se rapportent très probablement à la dégénérescence amyloïde. C'est ainsi que Portal décrit un engorgement du foie, qu'il compare à du lard, et qu'il avait observé chez un sujet syphilitique; Hoodgkin en 1832 publie aussi un travail sur une maladie spéciale de la rate et des ganglions lymphatiques.

Mais tous ces faits, qui ne sont étudiés qu'au point de vue clinique, peuvent être considérés comme douteux et ne se rapportant pas d'une façon certaine à la dégénérescence amyloïde.

Rokitansky commence la série des anatomo-pathologistes. Il donne les principaux caractères anatomiques de la maladie.

Enfin Virchow en 1833, étudiant l'action des préparations iodées sur les tissus des animaux, découvre la réaction iodo-sulfurique, ce qui fit faire à la question un pas immense en révélant un caractère qui appartient en propre à la substance amyloïde. Les dénominations de lardacée, cirreuse, colloïde, etc.,

sous lesquelles les divers auteurs avaient jusqu'ici désigné la maladie amyloïde, s'appliquaient donc à une même altération dont la caractéristique est de réagir à l'iode en prenant une teinte spéciale.

Dans la suite Meckel, Vilks, Pagenstecher, Friedreich et Kekulé consacrent leurs travaux à l'étude de la dégénérescence amyloïde. Citons encore Kükne et Rudneff, Fehr, etc. En Angleterre les noms de Gairdner, Todd, Grainger Stewart, Dickinson, et en France, MM. Robin, Guyon, Charcot, Cornil, Hayem, doivent être cités dans l'histoire de la dégénérescence amyloïde.

CHAPITRE I^{er}

LA DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE. — ETIOLOGIE

On admet généralement que la dégénérescence amyloïde ne survient pas tout d'un coup chez un individu bien portant; il lui faut une cause, un terrain préparé, qu'elle trouve chez les individus affaiblis, débilités, cachectiques. Très rare dans l'enfance et dans l'extrême vieillesse; elle est surtout une maladie de l'âge adulte, et son maximum de fréquence a lieu entre 20 et 30 ans, c'est-à-dire juste à cette période de la vie où la tuberculose fait ses plus grands ravages. Elle a une tendance marquée à la généralisation, et il est assez rare de trouver un seul organe atteint, à l'exclusion des autres. C'est ainsi que Fehr dans sa statistique qui porte sur 152 cas, n'aurait trouvé que 4 fois la dégénérescence amyloïde exclusivement rénale.

Elle survient à la suite de longues suppurations, soit osseuses, soit des parties molles; que ces suppurations dépendent du bacille de Koch ou des agents ordinaires du pus. La tuberculose peut aussi favoriser son apparition, surtout si elle affecte une forme chronique, lente, car la granulie et même la phtisie pulmonaire à marche rapide ont rarement la dégénérescence amyloïde comme complication. Par contre, les fistules pleurales, les coxalgies, les ostéites tuberculeuses graves s'accompagnent souvent de dégénérescence amyloïde.

La syphilis surtout à sa période tertiaire, est aussi un facteur important pour la production de l'amylose; de même l'impaludisme (Cornil et Brault) quoique M. Charcot rèveque en doute son influence sur la production de la maladie amyloïde.

LÉSIONS

La maladie débute par le foie, la rate et les reins, le plus souvent par tous ces organes à la fois, rarement par un seul. Elle affecte une marche lente, mais fatalement progressive, et peut envahir secondairement l'intestin, les poumons, etc.

Nous n'avons à nous occuper ici que du rein amyloïde.

Le volume du rein atteint de dégénérescence amyloïde est augmenté au début de la maladie; l'aspect est quelquefois caractéristique; on remarque une pâleur générale de l'organe, le rein se décortique facilement, la capsule est pâle, blanchâtre, avec quelques veinules dilatées; la consistance est ferme, un peu élastique; à la coupe la substance corticale est décolorée, et c'est sur elle surtout que porte l'augmentation de volume.

A cette période de début on peut déjà apercevoir quelques glomérules qui paraissent malades; ils présentent même à l'œil nu, un aspect brillant très caractéristique; les pyramides ont gardé leur couleur rouge normale.

A une période plus avancée, les caractères sont plus accentués. Le volume a encore augmenté, le rein présente un aspect lisse à surface blanc jaunâtre; à la coupe la consistance est devenue pâteuse, plus ferme, et l'on a la sensation de couper un bloc de cire. La surface de section est sèche, miroitante, lisse et presque exsangue; la substance corticale présente une

teinte vieil ivoire, et la coloration rouge des pyramides est devenue un peu violacée. A l'examen histologique on constate que l'altération ne porte que sur le système artério-glomérulaire. Les artères interlobulaires sont prises, soit sur toute leur longueur, soit seulement sur quelques points de leur trajet, mais la lésion commence en général par les glomérules et seulement par leur partie vasculaire.

Ceux-ci sont frappés au hasard, çà et là, sans aucun ordre, et il est rare de constater l'altération en bloc d'une portion de l'organe ; les lésions au contraire sont très diffuses et dans le glomérule même on observe quelques anses vasculaires qui en certains points présentent l'altération amyloïde ; celle-ci gagne peu à peu et ne tarde pas à occuper la totalité du glomérule ; l'ischémie marche de pair avec la lésion qui rétrécit peu à peu les vaisseaux et finit par les oblitérer. Dans l'écorce le même processus envahit les artérioles, mais toujours d'une manière très diffuse, frappant un vaisseau à côté d'un autre qui demeure sain ; enfin les vaisseaux de la substance médullaire ne tardent pas à participer à l'altération. Et d'après Bartels, une fois les pyramides envahies, la dégénérescence peut marcher plus vite à leur niveau que dans la substance corticale.

LA MATIÈRE AMYLOÏDE

Ou peut dire que la dégénérescence amyloïde frappe presque exclusivement les vaisseaux ; les épithéliums sont respectés et dans le cas où l'on rencontre dans le rein amyloïde des lésions épithéliales et scléreuses, on peut les regarder comme associées et sans rapport avec la dégénérescence amyloïde. Et pen-

dant longtemps l'amyloïde prend possession des vaisseaux du rein sans que la fonction paraisse en souffrir.

Quelquefois la dégénérescence affecte une certaine systématisation ; on a observé, rarement il est vrai, les glomérules intacts et seules étaient atteintes quelques artérioles de la substance corticale et de la voûte. De même, dans quelques cas exceptionnels, M. Straus a signalé l'altération amyloïde des artérioles de la pyramide qui étaient prises dès le début, les glomérules restant sains ; cette particularité histologique correspond à une forme clinique remarquable par l'absence d'albumine dans ses symptômes.

La matière amyloïde qui infiltre ainsi les vaisseaux du rein, en particulier ceux du glomérule et de la substance corticale, est une substance albuminoïde qui diffère de l'albumine par ce caractère important, c'est que le suc gastrique n'agit pas sur elle.

On a confondu à une certaine époque la substance amyloïde avec les corpuscules amylicés, qui réagissent aussi à la teinture d'iode, mais qui prennent dans ce cas une coloration bleue, et non la coloration rouge-brune de la substance amyloïde. En outre la présence de l'azote dans cette dernière les différencie d'une façon absolue.

La matière amyloïde se distingue des albuminoïdes normaux par sa pauvreté en azote et par sa réaction iodo-sulfurique qui lui appartient exclusivement ; elle serait une substance quaternaire imparfaite, produit avorté d'une nutrition profondément altérée. Quoi qu'il en soit, la matière amyloïde est une substance hyaline, presque transparente, d'un reflet grisâtre ou très légèrement bleuâtre, d'un pouvoir réfringent peu considérable ; elle se présente au microscope sous forme

de concrétions isolées ou en bloc ; elle donne par l'incinération 0,79 p. 100 de cendres qui contiennent 15,53 p. 100 d'azote et 1,3 p. 100 de soufre ; avec l'acide nitrique et l'ammoniaque elle donne la réaction xanthoprotéique ; avec le réactif de Milon, elle donne une couleur rouge caractéristique ; insoluble dans les acides dilués, elle donne avec l'acide nitrique fumant et l'acide chlorhydrique une solution qui contient de la syntonine. MM. Duguet et Hayem lui attribuent une odeur spéciale, comparable à la levûre de bière fraîche.

Pour déceler la substance amyloïde, Virchow employait une solution d'iode métallique dans l'eau distillée ; après-lui on employait successivement la teinture d'iode, réactif faible, le chlorure de zinc iodé qui a l'inconvénient de détruire les éléments anatomiques, la solution d'iodure de zinc ioduré qui n'altère pas les éléments. L'acide sulfurique avec la teinture d'iode constitue la réaction iodo-sulfurique de Virchow ; en passant de la teinture d'iode sur la surface de section lavée, les parties saines se colorent en jaune franc et les parties malades en rouge brunâtre ; en faisant agir ensuite l'acide sulfurique étendue (à 1/10 ou 1/20) les parties amyloïdes passent au violet foncé, puis au noir. Mais pour l'étude histologique il faut recourir aux couleurs d'aniline composées ; et avec le violet de Paris, tout ce qui est amyloïde devient rouge groseille et tout ce qui ne l'est pas se colore en bleu clair, sur un fond rose plus pâle.

Nous avons vu qu'il fallait une cause à la production de l'altération amyloïde et que par ordre de fréquence, on pouvait citer les suppurations, osseuses surtout, c'est-à-dire très longues, la tuberculose, la syphilis, et aussi l'impaludisme, quoique MM. Kelsch et Kiéner prétendent n'avoir jamais vu

l'impaludisme donner naissance à la dégénérescence amyloïde. En somme, ce sont les états cachectiques, dus à une profonde perturbation des échanges organiques, qui favorisent particulièrement l'apparition de l'amyloïdose.

Le fait est bien mis en lumière par l'expérimentation sur les animaux ; Birch-Hirschfeld, Condorelli, Czerny, Krawkow, Sczegolew, Nowak, Grigorjeff, font des expériences dans le but d'obtenir la dégénérescence chez divers animaux. Ils se servent soit de substances irritantes comme la térébenthine, soit de cultures stérilisées de staphylocoques, soit de cultures virulentes des agents ordinaires du pus et ils obtiennent dans la plupart des cas la dégénérescence amyloïde, à la suite des suppurations déterminées chez des cobayes, des lapins, des poules, par l'injection sous-cutanée de ces diverses substances. Pourtant ces auteurs remarquent que les organes dégénérés de leurs animaux ne présentaient pas les caractères macroscopiques des organes humains envahis par la lésion amyloïde, c'est-à-dire augmentation de volume et de dureté, aspect brillant.

Quoi qu'il en soit, il n'en subsistait pas moins de leurs expériences ce fait intéressant pour l'étiologie de la maladie, c'est que la dégénérescence amyloïde peut s'obtenir artificiellement chez les animaux à la suite d'une suppuration provoquée, celle-ci étant presque toujours de longue durée.

Enfin il serait intéressant de suivre les auteurs dans leurs travaux sur la résorbabilité de la matière amyloïde. Tandis que la plupart déclaraient que la substance amyloïde résistait énergiquement à toutes les causes de destruction, il semble résulter de travaux plus récents (Grégorjeff, 1896), que des fragments d'organes fortement amyloïdes, introduits sous la

peau ou dans le péritoine des animaux, sont susceptibles de résorption, quoique très lentement, par l'action des fibroblastes et des cellules géantes qui joueraient un rôle phagocytaire.

SYMPTÔMES DE LA DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE RÉNALE

Le malade atteint d'amylose rénale ne présente pas, en général, de signes cliniques très nombreux, ni très caractéristiques. C'est généralement un malade arrivé à la période de cachexie de la maladie primitive, et présentant, par conséquent, les différents symptômes qui caractérisent cette période ultime. La perte des forces, la maigreur, l'anoréxie, la fièvre hectique à grandes montées vespérales, la dyspnée, chez les tuberculeux; les syphilides ulcératives aboutissant parfois au phagédénisme, les gommes, les arthropathies, et toutes les maladies cérébrales et médullaires qui relèvent de la syphilis.

Mais, en dehors de ces symptômes, on en peut relever quelques-uns qui n'appartiennent plus alors à la maladie primitive, mais qui doivent faire songer à l'altération amyloïde rénale. Par exemple, la teinte pâle, le facies blafard et cireux que présentent les malades; il ne faut pas oublier que l'amylose rénale s'accompagne très fréquemment, sinon toujours, de lésions de même ordre dans le foie et dans la rate, et bien souvent l'hypertrophie de ces organes vient aider au diagnostic; il en est de même pour la diarrhée chronique, tenace et quelquefois incoercible, qui se trouve en rapport avec la polyurie. Enfin il existe peu ou pas d'œdème; et Grainger-

Stewart regardait comme relativement rares (6 p. 100), les diverses hydropisies, lorsque la dégénérescence est à l'état simple, sans complication de néphrite; en tout cas, lorsque l'œdème s'est produit, il est toujours circonscrit et très peu accusé, et H. Cazalis dit avec juste raison que l'œdème généralisé dans la dégénérescence amyloïde des reins n'est que le symptôme d'une néphrite parenchymateuse grave qui vient compliquer l'amylose. De sorte que l'absence d'œdème devient un bon signe pour différencier la maladie amyloïde des néphrites chroniques.

D'autres constatations d'ordre négatif ont encore une grande importance pour le diagnostic. C'est ainsi que dans la grande majorité des cas on n'observe pas d'hypertension artérielle, ni d'hypertrophie ventriculaire gauche, ni de tendance aux épistaxis ou à l'hémorrhagie cérébrale, laquelle d'ailleurs n'a jamais été observée comme terminaison de la maladie; Bartels aurait bien rencontré l'hypertrophie cardiaque, mais seulement dans le cas de reins nettement atrophiés, lorsque l'amylose n'est pas simple, lorsqu'elle s'accompagne de lésions concomitantes de néphrite; cette hypertrophie dépend alors d'une simple association morbide. Mais dans le cas d'amylose du rein sans lésions de néphrite, cette hypertrophie cardiaque n'existant pas, son absence constitue aussi un signe important pour le diagnostic de la maladie amyloïde avec les néphrites.

L'examen des urines fournit aussi d'importantes indications. Elles sont abondantes (2-3 litres); mais cette polyurie peut faire défaut dans le cas de déperdition diarrhéique abondante par l'intestin. Le plus souvent cette polyurie est précoce et Grainger-Stewart se basait sur son existence pour faire le

diagnostic de la maladie amyloïde. Elle peut être considérable et atteindre 5-6 litres en 24 heures (1). Elle appartient à la période de début et d'état de la maladie (2). L'urine est claire et transparente, d'une limpidité parfaite et d'une couleur jaune d'or un peu verdâtre; sa densité est faible et varie de 1008 à 1016; elle ne contient ni dépôt, ni sédiments, ni débris épithéliaux. Elle est pauvre en urée et en sels, sans que la différence avec le taux normal soit très accentuée; aussi les accidents urémiques sont-ils très rares.

En dehors de ces différents caractères de l'urine, on observe encore un signe de grande valeur, l'albuminurie. La quantité d'albumine contenue dans les urines est en général très élevée; elle peut atteindre 20 et 30 grammes par jour (Bartels); elle traduit l'envahissement du rein par la dégénérescence amyloïde; c'est donc un signe de la période initiale de la maladie. D'abord peu considérable, elle ne tarde pas à atteindre 10 à 15 grammes par jour, et le plus souvent elle oscille autour de ce chiffre. Elle ne présente pas comme dans certaines néphrites des variations considérables d'un jour à l'autre et surtout ne disparaît jamais pendant des périodes plus ou moins longues. Depuis le moment où l'on a constaté son apparition, on la retrouve toujours dans l'urine du malade; sa quantité demeure aussi à peu près stationnaire. Dans certains cas rares, l'albumine peut faire défaut, au moins pendant les premières périodes de la maladie amyloïde. M. Straus admet, nous l'avons dit, qu'elle manque lorsque la

(1) Bien que les malades ne soient pas soumis au régime lacté.

(2) A une période avancée de la maladie, les urines peuvent au contraire devenir troubles et foncées, quand la tension artérielle diminue, car l'hypertrophie du cœur, nous l'avons vu, est une rareté.

dégénérescence envahit d'abord les artérioles de la pyramide, les glomérules étant intacts.

Bartels et Senator admettent qu'elle est surtout formée de globuline. Représente-t-elle au contraire un mélange en proportions variables, de sérine et de globuline? Cette seconde hypothèse est plus vraisemblable, ainsi que nous le verrons plus loin, dans les observations.

Les sédiments que peut présenter l'urine se composent de cylindres cireux ou colloïdes, non amyloïdes, assez nombreux, affectant une forme plus ou moins rectiligne; on peut les colorer par la teinture d'iode et par le carmin, mais jamais ils ne présentent la réaction de la matière amyloïde. On ne les trouve pas dans la période de début de la maladie : plus tard ils deviennent abondants.

Tels sont les principaux caractères de l'urine en cas d'amylose rénale.

Nous voyons que ces caractères sont bien différents de ceux de la néphrite interstitielle dans laquelle l'urine est beaucoup plus pâle et ne présente pas la couleur jaune d'or, sa densité est en outre encore plus abaissée, et le taux de l'albumine n'est jamais si élevé; le dosage indique bien plutôt des centigrammes d'albumine que des grammes comme dans la dégénérescence amyloïde; de plus on constate presque toujours l'urohématine dans les urines de la néphrite interstitielle.

APPLICATION DES NOUVELLES MÉTHODES D'EXPLORATION A L'ÉTUDE
DU REIN AMYLOÏDE

L'étude clinique des affections rénales s'est enrichie depuis quelques années de plusieurs méthodes d'exploration, fondées sur la cryoscopie et sur l'épreuve de l'élimination provoquée.

Il était intéressant de les appliquer à la dégénérescence amyloïde des reins. Déjà Rokitansky considérait le rein amyloïde comme une variété de néphrite et en faisait la 8^e des formes du mal de Bright. Rosenstein et après lui M. Cornil considéraient que la maladie amyloïde représentait un stade plus avancé de la néphrite parenchymateuse, consécutif au processus inflammatoire ; pour ces auteurs, la dégénérescence amyloïde du rein était la suite et la complication de la néphrite. Il est bien certain que dans certains cas, à côté de l'altération amyloïde peuvent évoluer d'autres lésions rénales ; mais la dégénérescence amyloïde rénale diffère des néphrites proprement dites à la fois par ses lésions et par certaines manifestations cliniques.

MM. Achard et Castaigne ont donc appliqué ces nouvelles méthodes à l'étude de la perméabilité rénale en cas de dégénérescence amyloïde et M. Castaigne en rapporte dans sa thèse quatre cas suivis d'autopsies. De même MM. Achard et Lœper ont fait à la Société de Biologie, le 1^{er} décembre 1900, une communication dans laquelle ils citent deux autres cas vérifiés anatomiquement et trois observations cliniques. A

ces faits nous ajoutons quelques observations; mais avant d'exposer les résultats fournis par la cryoscopie et l'épreuve de l'élimination provoquée, rappelons en quelques mots en quoi consistent ces nouveaux procédés de recherches.

La cryoscopie, méthode créée par Raoult et appliquée à l'étude des liquides de l'organisme par Koranyi, consiste dans la mesure du point de congélation des dissolutions. Le point de congélation Δ indique la concentration moléculaire des liquides, c'est-à-dire leur teneur en molécules dissoutes, indépendamment de la nature des molécules.

Le point de congélation normal de l'urine varie entre $-1^{\circ},50$ et -2° . Mais MM. Claude et Balthazard font remarquer que ces limites n'ont rien d'absolu, et qu'à la suite de libations excessives, le point de congélation de l'urine normale peut se rapprocher de -1° , de même qu'à la suite de sudations répétées il peut s'abaisser jusqu'à -2° , 3° et plus.

On a donc proposé d'évaluer la perméabilité du rein par la comparaison de la concentration moléculaire de l'urine avec celle du sang. Théoriquement, l'urine étant plus concentrée que le sang, dont le point de congélation est à l'état normal de $0,56$, le rein enlève au sang un certain nombre de molécules; aussi lorsque la perméabilité est diminuée, l'urine devrait-elle renfermer moins de molécules et le sang davantage. L'écart entre les deux concentrations de ces liquides devra donc diminuer et le rapport de l'un à l'autre se rapprocher de l'unité; en somme, toutes les fois qu'il existe une lésion rénale, primitive ou secondaire, qui a pour conséquence de diminuer la perméabilité rénale, la tension osmotique de l'urine est diminuée, il y a hyposthénurie, de sorte qu'elle se trouve rapprochée de celle du sérum, par là même augmentée.

Le rapport de ces deux valeurs tend à se rapprocher de l'unité mais exceptionnellement il devient plus petit que 1 (Bousquet).

De ce raisonnement théorique il découle qu'il suffirait de mesurer le point de congélation du sérum et celui de l'urine et de faire le rapport du second au premier pour avoir l'état de la perméabilité rénale. Mais ce procédé est en réalité tout à fait défectueux et exposerait à bien des erreurs.

On rencontre en effet des cas de néphrites, même en pleine urémie, dans lesquels la concentration du sang n'est nullement élevée ou même est moindre qu'à l'état normal. D'autre part la concentration de l'urine peut être diminuée alors même qu'il n'existe pas de néphrite, quand les sujets ont bu copieusement, comme le disent MM. Claude et Balthazard, ou encore dans les divers cas de polyurie. Chez les urémiques il peut arriver aussi que la concentration de l'urine soit élevée, lorsqu'il y a une oligurie très marquée.

Pour tous ces motifs, le rapport $\frac{\Delta \text{ urine}}{\Delta \text{ sérum}}$ ne peut nullement servir à mesurer la perméabilité rénale.

Le procédé de MM. Claude et Balthazard est beaucoup plus intéressant.

Il exige outre la détermination cryoscopique de l'urine, le dosage des chlorures, la mesure du volume des urines de 24 heures et le poids du sujet.

Le principe du procédé réside dans la distinction entre les substances simplement éliminées par l'urine sans avoir subi de modifications dans l'organisme, et qui comprennent seulement les chlorures, et d'autre part les substances élaborées par l'organisme comprenant tous les principes de l'urine

autres que les chlorures. Le point de congélation Δ de l'urine donne le nombre des molécules totales qu'elle renferme. Le dosage des chlorures permet de calculer le nombre des molécules chlorées et par suite d'obtenir par différence celui des molécules élaborées que l'on représente par le signe δ .

Si l'on désigne par p le poids des chlorures pour 100 centimètres cubes d'urines, la valeur δ s'exprime par la formule :

$$\delta = \Delta - p \times 60$$

En rapportant les valeurs Δ et δ au volume de l'urine (V) et au poids du sujet (P) on a les deux valeurs.

$\frac{\Delta V}{P}$ ou diurèse moléculaire totale.

$\frac{\delta V}{P}$ ou diurèse des molécules élaborées.

Le rapport entre ces deux valeurs qui se réduit, en somme, au rapport $\frac{\Delta}{\delta}$, est particulièrement intéressant à établir.

La théorie de la sécrétion rénale proposée par Koranyi admet que par le glomérule filtre une solution pure ou presque pure de chlorure de sodium qui se concentre dans les canalicules par résorption d'eau, et s'enrichit en matières extractives du sang par échange moléculaire, de telle façon que pour chaque molécule venue du sang dans l'urine, une molécule de chlorure de sodium passe des canalicules dans le sang, (Claude et Balthazard); c'est la théorie de l'échange moléculaire, suivant laquelle le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ exprime le rapport des molécules totales aux molécules élaborées, qui se sont échangées dans les tubuli, avec un nombre égal de molécules chlorées. Il représente en somme le *taux des échanges moléculaires* qui s'accomplissent dans le rein. MM. Claude et Balthazard

ont établi par un grand nombre d'observations qu'à l'état normal ce rapport est compris entre 1, 49 et 1, 69, et qu'il se maintient dans un parallélisme assez exact avec la valeur des molécules totales $\frac{\Delta V}{P}$, en sorte qu'ils ont dressé un tableau donnant la valeur normale de $\frac{\Delta}{\delta}$ pour les diverses valeurs de $\frac{\Delta V}{P}$ (1). Dans les néphrites, par suite des lésions tubulaires, l'échange moléculaire se fait moins bien, la valeur de δ diminue et le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ devient trop fort. Pour la même raison, la valeur $\frac{\delta V}{P}$ devient faible chez les urémiques.

L'épreuve de l'élimination provoquée introduite en clinique par MM. Achard et Castaigne en 1897, consiste à injecter dans l'organisme une dose connue d'une substance étrangère à l'urine normale, et à rechercher comment elle s'élimine par le rein. La substance généralement utilisée est le bleu de méthylène.

(1) Pour permettre de se rendre un compte exact des résultats cryoscopiques indiqués dans nos observations, nous reproduisons ce tableau :

Pour $\frac{\Delta V}{P}$	$= 6.000$	$\frac{\Delta}{\delta}$	ne doit pas dépasser 2,10
—	5.500	—	2
—	5.000	—	1,90
—	4.500	—	1,80
—	4.000	—	1,70
—	3.500	—	1,60
—	3.000	—	1,50
—	2.500	—	1,40
—	2.000	—	1,30
—	1.500	—	1,20
—	1.000	—	1,10
—	500	—	1,05

Nous n'avons pas à exposer ici tous les travaux qu'a suscités ce procédé. Nous allons seulement en rappeler brièvement la technique.

On injecte sous la peau 5 centigrammes de bleu de méthylène en solution aqueuse, soit 1 centimètre cube d'une solution à 1 pour 20, ou 2 centimètres cubes d'une solution à 1 pour 40. Aussitôt après l'injection on fait uriner le malade pour qu'il vide complètement sa vessie. Puis on recueille l'urine dans des verres séparés, au bout d'une demi-heure, une heure, deux heures, et ensuite à intervalles un peu moins rapprochés.

L'urine émise après l'injection est généralement teintée en bleu ou en vert, coloration qui est due à la présence du bleu en nature dans l'urine. Mais le bleu y existe encore à l'état de dérivé incolore, ou chromogène, que l'on transforme facilement en bleu par le chauffage à l'ébullition de l'urine acidifiée avec l'acide acétique. Il faut donc toujours, lorsqu'on recherche l'élimination du bleu dans l'urine, effectuer cette transformation. Les traces de matière colorante se reconnaissent en agitant l'urine dans un tube à essai avec quelques gouttes de chloroforme, qui se déposent au fond du tube en prenant une teinte bleue ou verte; on peut encore, pour rendre la coloration plus évidente, évaporer ce chloroforme dans une capsule de porcelaine chauffée doucement; le bleu se dépose par l'évaporation au fond de la capsule. On peut enfin employer la nitro-benzine qui est pour le bleu un réactif plus sensible que le chloroforme.

A l'état sain le bleu apparaît dans l'urine dès la première demi-heure. L'élimination présente son maximum d'intensité vers la 3^e ou la 4^e heure, et disparaît entre la 35^e et la

60^e heure. Le retard de l'apparition et la prolongation de l'élimination indiquent une dépuraction urinaire défectueuse.

Mais c'est surtout le taux de l'élimination qui est important à considérer. Pour l'évaluer, il faut doser le bleu, ce qui se fait de la manière suivante.

On recueille d'abord pendant les 24 heures qui précèdent l'épreuve l'urine du sujet, pour servir de témoin. On recueille ensuite l'urine colorée émise pendant les 24 heures qui suivent l'épreuve. On prélève de cette dernière urine 25 centim. cubes que l'on fait bouillir avec de l'acide acétique pour transformer tout le chromogène en bleu. On prélève de l'urine non colorée une même dose de 25 cent. cubes, les deux échantillons sont versés dans deux grands bocaux contenant chacun deux litres d'eau.

On a ainsi deux dilutions d'urine : l'une colorée par l'urine 24 heures après l'épreuve, l'autre non colorée par l'urine d'avant l'épreuve. Dans cette dernière on verse avec précaution une solution titrée de bleu de méthylène à 1 pour 10.000 jusqu'à ce qu'on obtienne l'égalité des teintes entre les deux bocaux. La quantité de bleu contenue dans la solution titrée employée correspond à la quantité de bleu contenue dans 25 centim. cubes de l'urine émise après l'épreuve. Il est alors très facile de calculer la quantité de bleu éliminé dans l'urine totale de ces 24 heures. Il suffit pour cela de connaître son volume. A l'état normal le taux de l'élimination dans les 24 premières heures atteint au moins la moitié de la dose injectée soit 25 milligrammes de bleu.

Dans les néphrites avec dépuraction insuffisante, le taux de l'élimination est diminué. Dans certaines néphrites aiguës le taux est plus élevé que d'ordinaire, et il peut dépasser 30 milligr.

On peut d'ailleurs répéter le dosage toutes les 24 heures, surtout dans le cas où le bleu est lent à s'éliminer.

Enfin MM. Achard et Delamare ont encore appliqué à l'étude des fonctions rénales le phénomène de la glycosurie phloridzique.

La phloridzine injectée sous la peau d'un sujet normal, à la dose de 5 milligrammes provoque une glycosurie qui élimine de 0 gr. 50 à 2 gr. 50 de sucre. A l'état pathologique cette glycosurie peut manquer ou présenter des anomalies.

Cette épreuve de la glycosurie phloridzique est très sensible pour indiquer un trouble des fonctions rénales. C'est, d'après Casper et Richter, le procédé le plus sensible.

Mais le phénomène de la glycosurie phloridzique est encore obscur dans son mécanisme intime, de sorte que les anomalies observées dans l'épreuve de la glycosurie phloridzique, si elles indiquent bien que le rein ne fonctionne pas d'une façon régulière, ne permettent pas du moins de préciser quel est le trouble de ses fonctions. Souvent d'ailleurs ces anomalies sont tout à fait mobiles et transitoires.

Le rôle du rein dans la glycosurie phloridzique semble incontestable ; le pancréas n'a aucune action dans cette glycosurie ; d'autre part, son existence chez des chiens dont la moelle avait été sectionnée, semble démontrer que le système nerveux central n'est pour rien dans la production de la glycosurie phloridzique (Delamare) ; de même on a constaté l'existence du diabète phloridzique chez des animaux dont on avait extirpé le foie ou lié les vaisseaux hépatiques. Il faut donc admettre que c'est dans le rein même que se fait sentir l'action de la phloridzine. Et, nous l'avons dit, cette action est extrêmement sensible ; mais actuellement on ne peut

encore conclure au rapport qui existe entre les résultats de la glycosurie phloridzique et la nature de la lésion rénale. Car c'est la fonction de l'organe, bien plutôt que la lésion, qui influe sur ces résultats, comme d'ailleurs pour le bleu.

Quelquefois l'épreuve de la glycosurie phloridzique et celle du bleu de méthylène ne concordent pas ; c'est ainsi que dans certains cas l'épreuve du bleu donne une élimination prolongée et indique par conséquent un trouble de la fonction rénale, tandis que l'épreuve de la phloridzine n'influe pas dans ces mêmes cas sur la glycosurie normale. Le contraire peut être observé ; tandis que chez les mêmes sujets la phloridzine donne de l'hypoglycosurie, le bleu indique une élimination normale comme durée (Delamare). Il faut attribuer cette discordance à la complexité de la glycosurie phloridzique, complexité qui est moindre pour le bleu de méthylène. Si donc on considère d'une part les anomalies nombreuses que révèle l'épreuve de la glycosurie phloridzique, si d'autre part on admet avec M. Delamare que ce seraient surtout les épithéliums du rein qui interviendraient dans la production de cette glycosurie, il ne faut pas s'étonner que dans les observations que nous rapportons l'épreuve de la glycosurie phloridzique aient donné des résultats variables.

M. M. Lœper, interne des hôpitaux, a bien voulu nous communiquer les observations suivantes. Pour quelques-unes l'examen anatomique fait défaut, soit que le malade ait quitté l'hôpital, soit qu'il y ait eu opposition.

OBSERVATION 1

La première concerne une femme âgée de 36 ans, entrée en mars 1900 à l'hôpital Tenon, dans le service de M. le docteur Achard au n° 7 de la salle Magendie, et qui a succombé à la phtisie caverneuse; les premiers accidents remontaient à deux ans et demi. On trouvait chez elle une infiltration totale du poumon droit et à gauche une caverne. Elle présentait en même temps une albuminurie abondante. L'épreuve de bleu de méthylène pratiquée chez elle à la dose habituelle de 5 centigrammes, montra une élimination d'une durée totale de trois jours. Le taux de l'élimination atteignit le premier jour 24 milligrammes de bleu et chromogène, et le second jour, 3,6 de bleu et chromogène. Le troisième jour on observait encore quelques traces et la fin de l'élimination. Ces résultats sont donc compris dans les limites de l'état normal.

Chez cette malade le point de congélation de l'urine était de $-1,62$ et le point de congélation du sérum de $-0,57$ d'où le rapport 2,40 qui indique une perméabilité normale. On peut dresser pour cette malade le tableau suivant :

$$\Delta = 1,62$$

$$\text{NaCl total} = 3,5$$

$$\text{Volume des urines} = 460 \text{ cmc (en 24 heures)}$$

$$\text{Poids} = 46 \text{ kgs.}$$

$$\text{Albuminerie} \left\{ \begin{array}{l} \text{sérine} = 4.28 \\ \text{globuline} = 1.82 \end{array} \right.$$

$$\text{Bleu} \left\{ \begin{array}{l} 1^{\text{er}} \text{ jour} - 24.B + C \\ \qquad \qquad \qquad 7,6 B \\ 2^{\text{e}} \text{ jour} - 7,6 B + C \\ 3^{\text{e}} \text{ jour} - \text{traces-fin.} \end{array} \right.$$

$$\Delta \text{ sérum} = 0,57$$

L'activité circulatoire

$$\left(\frac{\Delta}{\text{NaCl}} = ,6 \right)$$

était ralentie ce qui était en rapport avec le volume peu considérable des urines (460 cmc). Le taux des molécules excrétées

$$\left(\frac{\Delta V}{P} = 1620\right)$$

et celui des molécules élaborées

$$\left(\frac{\delta V}{P} = 1400\right)$$

étaient faibles, mais la valeur des échanges moléculaires

$$\left(\frac{\Delta}{\delta} = 1,15\right)$$

sensiblement normale.

A l'autopsie on trouva une dégénérescence amyloïde de tous les vaisseaux de la substance corticale du rein ; par contre cette dégénérescence était très peu étendue aux vaisseaux de la substance pyramidale. De même les glomérules de Malpighi étaient atteints au hasard et en nombre assez considérable et présentaient des lésions à tous les stades de la dégénérescence amyloïde, depuis les petits placards limités à la paroi de quelques anses vasculaires, jusqu'à la transformation complète en bloc amyloïde compact.

Les reins étaient augmentés de volume et pesaient respectivement 210 et 230 gr. Ils étaient pâles, anémiques. Les tubes ne présentaient aucune lésion.

Le foie était normal ; les artères se teintaient fortement par l'iode et par le violet de Paris.

La rate présentait des blocs énormes de dégénérescence amyloïde ; son poids était de 180 grammes.

Cette observation nous enseigne par conséquent que l'épreuve du bleu, pratiquée selon la technique habituelle, a donné des résultats absolument normaux, quoique l'autopsie et l'examen histologique aient prouvé la réalité des lésions de la dégénérescence amyloïde. L'épreuve du bleu dans ce cas permettait donc de nier l'insuffisance de la dépuratation urinaire. Et de fait aucune

lésion de néphrite n'a été constaté chez cette malade, dont les reins étaient amyloïdes et purement amyloïdes (1).

Une seconde observation se rapporte à un homme, également âgé de 36 ans, entré à l'hôpital Tenon au n° 6 de la salle Bichat en septembre 1899.

OBSERVATION II

Le malade était atteint de tuberculose pulmonaire remontant à à trois ans.

Le poumon droit était infiltré ; matité claviculaire, vibrations thoraciques augmentées, râles cavernuleux et gargouillement.

A gauche, caverne, avec respiration caverneuse et amphorique, bruit de pot fêlé. Malgré ces lésions avancées l'état général restait bon. De temps à autre quelques poussées de température à allure de fièvre intermittente.

L'albuminurie apparaît en mai 1900, c'est-à-dire huit mois après l'entrée du malade à l'hôpital. Cette albuminurie était abondante et variait de 3 à 11 grammes en 24 heures.

On observait un peu plus tard un peu d'œdème aux membres inférieurs ; enfin plus tard encore, le malade entre dans la période de cachexie ; il a une diarrhée abondante et rebelle.

L'épreuve du bleu pratiquée chez ce malade donne un taux de 29 milligr. 5, dans les 24 premières heures, et 32 milligr. en tout. Elle dure deux jours. Par conséquent, elle est normale chez ce malade.

$$\Delta = 0,67$$

$$\text{NaCl total} = 14,41.$$

$$\text{Volume des urines, } 2.400 \text{ gr.}$$

$$\text{Poids du corps} = 51 \text{ kilogrammes.}$$

$$\begin{array}{lcl} \text{Albumine} & \left\{ \right. & \text{serine} = 1,3 \\ & & \text{globuline} = 0,70 \end{array}$$

(1) L'amylose était très avancée dans tout l'appareil vasculaire du rein mais on n'observait aucune lésion épithéliale.

$$\text{Bleu} \left\{ \begin{array}{l} 1^{\text{er}} \text{ jour} - B = 7 \\ B + C = 29,5 \\ \text{Durée 2 jours.} \end{array} \right.$$

Par conséquent, la vitesse circulatoire était bonne :

$$\frac{V}{\text{NaCl}} = 1,3$$

elle était en rapport avec la polyurie = 2.400 cmc.

Les molécules excrétées étaient normales :

$$\frac{\Delta V}{P} = 3.152$$

et les molécules élaborées inférieures à la normale :

$$\frac{\delta V}{P} = 1.741$$

Le taux des échanges :

$$\frac{\Delta}{\delta} = 1.81$$

correspondait à un chiffre un peu trop élevé.

A l'autopsie, on trouva une dégénérescence amyloïde à tous les degrés au niveau du rein. En outre, un léger degré de néphrite catarrhale avec desquamation tubulaire.

Dans la rate et dans le foie on observait quelques lésions de vaisseaux, mais pas de blocs amyloïdes. Dans les intestins, les artères présentaient aussi des lésions amyloïdes.

OBSERVATION III

L'observation suivante concerne une femme de 20 ans, entrée à l'hôpital en mai 1900.

A l'âge de 16 ans, elle avait eu une arthrite tuberculeuse du genou droit qui, à plusieurs reprises, a présenté des poussées subaiguës. Le poulmon gauche est atteint au sommet depuis deux ans.

Malgré cela, la malade présente un état général satisfaisant. Les urines contiennent de 3 à 7 grammes d'albumine en 24 heures ; on ne relève aucun signe de brightisme.

Puis la malade quitte l'hôpital en juin, mais ne tarde pas à se présenter de nouveau et rentre au mois de novembre.

A partir de cette époque elle ne quitte plus l'hôpital. Dès ce moment, elle commence à se cachectiser et la tuberculose fait des progrès rapides. La diarrhée est constante et ne cède à aucun médicament. Le pouls et le cœur ne présentent rien de particulier.

Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume.

L'albuminurie est toujours abondante : jamais inférieure à 4 grammes ; mais les urines qui, au moment de son premier séjour, étaient abondantes et peu colorées, sont devenues plus rares et plus foncées ; leur quantité est de 750 à 1.200 grammes.

L'œdème des jambes est d'abord intermittent ; à partir de janvier 1901, l'œdème des jambes devient permanent et un peu plus accusé. La cachexie fait des progrès ; l'appétit est nul ; l'œdème envahit le tronc ; pas de signes d'urémie.

La malade meurt en mars 1901.

Le point de congélation de l'urine (Δ) était chez cette malade de — 1°42 — NaCl total = 5,4.

Volume des urines = 1.200 grammes.

Poids du corps = 47 kilogrammes.

Albumine	}	serine = 2,1
		globuline = 1,48

L'épreuve du bleu de méthylène avait donné une élimination très intense :

le premier jour = B + C = 32,6

le deuxième jour B+C = 2,4.

le troisième jour = traces — fin de l'élimination.

A l'autopsie on trouva du côté des plèvres des adhérences très considérables.

Dans les poumons, cavernes énormes, infiltration dans tout le parenchyme, surtout à droite.

Le foie était gros et pesait 1800 grammes. Sa consistance était diminuée ; il gardait l'empreinte du doigt. On n'observait pas de périhépatique. A la coupe, aspect congestionné des veines centro-

lobulaires avec autour d'elles une partie décolorée: pas de nodules granuleux.

Les reins étaient très hypertrophiés et décolorés (reins blancs). Leur consistance était molle; leur décortication normale.

A la coupe décoloration égale des deux substances; on ne différencie pas la substance corticale de la substance médullaire.

Cœur petit mais rien d'anormal.

La rate est normale.

L'examen histologique des reins fut pratiqué et montra des blocs amyloïdes dans les deux reins. Les lésions amyloïdes sont plus accusées dans la substance corticale où les glomérules en très grand nombre sont transformés.

Dans la substance médullaire on trouve aussi les vaisseaux infiltrés par places et quelques-uns sur tout leur parcours.

OBSERVATION IV

La quatrième observation concerne une femme âgée de 46 ans, exerçant la profession de bimbetière.

Elle entre à l'hôpital le 28 mars 1900 pour bronchite et tœnia.

Son père et sa mère sont morts de bacillose. Sur 9 frères et sœurs 6 sont morts dont 3 de bronchite.

Dans sa jeunesse, la malade a souffert des yeux pendant très longtemps; elle n'était pas sujette aux bronchites. Pneumonie à 3 ans; rhumatisme à 12 ans.

En décembre 1899, toux, frissons, céphalalgie, douleurs dans le côté droit de la poitrine. La malade s'alite pendant un mois, puis se remet à travailler et retombe il y a 15 jours. Jamais elle n'a présenté d'hémoptysie.

Toux surtout la nuit et dans le décubitus droit. Pas de dyspnée, pas d'expectoration.

Percussion douloureuse à droite, avec sonorité normale, inspiration rude, expiration prolongée.

À gauche submatité, craquements humides dans les fosses sus et sous épineuses.

En arrière et à droite matité avec souffle cavitare encadré de craquements.

A gauche inspiration rude, expiration prolongée.

Dyspnée d'effort ; ni palpitations, ni enflure des jambes.

Au cœur le deuxième bruit pulmonaire est éclatant.

Le pouls est bien frappé, pas de tachycardie.

L'appétit est un peu conservé ; la langue saburrale ; jamais de vomissements ; selles normales.

La rate présente 11 centimètres de diamètre.

Le foie déborde d'un travers de doigt les fausses côtes et est douloureux à la pression.

Les règles ont disparu.

La malade se lève une fois ou deux par nuit pour uriner. Elle a quelquefois des crampes dans les mollets ; mais on n'observe pas chez elle les petits signes du brightisme.

Insomnies, sueurs nocturnes.

Amaigrissement. Doigts un peu hippocratiques.

Puis la malade quitte le service et y rentre sept mois après.

A ce moment on constate :

Pas d'expectoration.

Pas d'hémoptysies depuis la première entrée.

Aux poumons, en avant et à gauche, submatité, respiration soufflante, craquements humides.

A droite, respiration soufflante.

En arrière et à gauche, craquements humides à la toux ; à droite, souffle cavitare et gargouillement.

La langue est blanche ; inappétence, vomissements fréquents après les repas. Diarrhée depuis deux mois, souvent très noire au dire de la malade.

Foie normal, un peu douloureux à la pression.

Pouls fréquent.

Dans les urines on constate de l'albumine ; mais on ne relève pas chez la malade les petits signes du brightisme. Ces urines sont très claires, à reflets verdâtres ; elles ne présentent pas de dépôt ni sédiments.

Puis de nouveau la malade quitte l'hôpital. Elle y revient consulter quelque temps après, et à ce moment les signes sont les mêmes, mais plus accusés, particulièrement du côté des poumons où l'on constate une infiltration rapide de la base droite.

Chez cette malade la cryoscopie et l'épreuve du bleu de méthylène avaient donné les résultats suivants :

$$\Delta = -1,35.$$

$$\text{NaCl total} = 7,40.$$

$$\text{Volume des urines} = 1,700.$$

$$\text{Poids} = 44 \text{ kilogrammes.}$$

$$\text{Albumine} \dots \left\{ \begin{array}{l} \text{serine} = 2,05 \\ \text{globuline} = 0,600 \end{array} \right.$$

Pour le bleu de méthylène :

$$\text{le premier jour } B = 16.$$

$$B + C = 22.$$

le troisième jour il y avait encore quelques traces, puis ce même jour, fin de l'élimination.

La malade étant morte en ville, on n'a pu faire l'examen anatomique.

OBSERVATION V

L'observation suivante se rapporte à un malade de 29 ans, entré à l'hôpital avec une tuberculose pulmonaire remontant vraisemblablement à cinq ans.

A cette époque, en effet, le malade avait eu une pleurésie du côté droit, qui fut soignée à Lariboisière, et dont la guérison fut très lente. Il entre à Tenon en mai 1900.

Il tousse, a beaucoup maigri, a des sueurs pendant la nuit, mais assez rarement cependant. Il n'a pas tout à fait perdu l'appétit ; en somme état général médiocre.

A l'examen on trouve un sommet droit cavitaire, un sommet gauche ramolli ; frottements à la base droite.

Le foie dépasse les fausses côtes de trois travers de doigt. Il n'est pas douloureux à la pression.

La rate ne paraît pas augmentée de volume.

Actuellement les urines sont rares, assez foncées ; 950 à 1.200 centimètres cubes. On n'y trouve ni dépôt ni leucocytes.

Le malade raconte qu'un an auparavant il urinait beaucoup, qu'il était obligé de se lever plusieurs fois par nuit, et que ses urines étaient claires, jaunâtres. Il présente une albumine de 4 gr. 50.

On n'observe chez lui aucun signe de brightisme. Il présente un léger œdème des membres inférieurs.

On pratique l'épreuve du bleu qui donne les résultats suivants :

Une première fois le bleu est éliminé à raison de 20 milligr. 8 le premier jour, 2 milligrammes le second jour, le troisième jour traces de bleu et fin de l'élimination.

Une seconde épreuve pratiquée à quelques jours d'intervalles, indique une élimination de 17 milligrammes de bleu pour le premier jour, 4 milligrammes pour le second jour, et rien pour le troisième.

OBSERVATION VI

Une malade atteinte de fistule costale de la sixième côte gauche entre à l'hôpital Tenon. Cette fistule remonte à trois ans. Elle a été curetée par M. Chaput, et de temps à autre laisse encore échapper quelques gouttes d'un liquide gommeux et filant.

Etat cachectique, mais pas encore trop prononcé. Amaigrissement, sueurs, perte de l'appétit.

Le poumon gauche est entièrement infiltré.

Le poumon droit ne semble pas très atteint, sauf au sommet.

Le foie est volumineux ; il donne à la percussion 18 centimètres en hauteur.

La rate est un peu perceptible.

Les urines sont claires et très abondantes. Elles oscillent, entre 1.300 et 2.500 centimètres cubes. L'albuminurie atteint le chiffre de 9 à 11 grammes, sans que l'on puisse faire varier ce taux soit par le régime alimentaire, soit par le repos.

Le visage est souvent un peu bouffi, mais les membres inférieurs ne sont le siège d'aucun œdème.

A partir du mois de novembre 1900 apparaît à peu près tous les mois, un léger œdème des membres inférieurs et de la main gauche, mais cet œdème régresse vite sous l'influence du repos au lit.

Il n'y a aucun signe de mal de Bright, si ce n'est un peu de céphalée de temps à autre.

Rien au cœur ; pas d'hypertension. Enfin pendant janvier et février 1901, diarrhée fréquente et abondante, qui bientôt ne tarde pas à s'installer d'une façon presque définitive, sans qu'aucune médication puisse l'enrayer.

La malade quitte l'hôpital.

On a fait chez cette malade l'examen cryoscopique à deux reprises différentes. La première fois :

$$\Delta = - 1,07$$

$$\text{NaCl total} = 3,8$$

$$\text{Volume des urines} = 1.340$$

$$\text{Poids} = 44 \text{ kilogrammes.}$$

$$\text{Albumine} \dots \left\{ \begin{array}{l} \text{serine} = 6,35 \\ \text{globuline} = 2,4 \end{array} \right.$$

Le second examen cryoscopique a donné des résultats différents.

$$\Delta = - 1,03$$

$$\text{NaCl total} = 6 \text{ grammes.}$$

$$\bullet \text{ Volume des urines} = 1.500$$

$$\text{Albumine} \dots \left\{ \begin{array}{l} \text{serine} = 1,14 \\ \text{globuline} = 0,50 \end{array} \right.$$

$$\text{Poids} = 44 \text{ kilogrammes.}$$

$$\Delta \text{ serum} = 0,56$$

L'épreuve du bleu montre pour le premier jour une élimination de :

$$B + C = 26$$

Le deuxième jour.

$$B + C = 3,4$$

Le troisième jour quelques traces. — Le quatrième jour fin de l'élimination. La vérification anatomique n'a pu être faite.

OBSERVATION VII

L'observation suivante est celle d'un malade âgé de 16 ans, entré à l'hôpital Tenon au mois de septembre 1900.

Il fut atteint il y a quatre ans, d'osteomyélite du fémur et du tibia. Réveil des foyers, il y a deux ans. Il fut alors opéré par M. Broca.

Actuellement il souffre d'une hydarthrose et d'une arthrite à cellules polynucléaires, datant de quinze jours. On a trouvé dans les lésions le staphylocoque doré.

La température oscille entre 38 et 40 degrés.

Les urines sont jaunes, abondantes ; elles ne cultivent pas.

Albuminurie de 13 grammes par 24 heures ; elle est continue, persistante.

Pas d'œdème.

Pas de signes de brightisme.

Un peu de diarrhée.

Puis le malade passe en chirurgie. On lui fait une arthrotomie. Il meurt huit jours après.

On n'a pu faire l'autopsie.

L'examen cryoscopique donne :

$$\Delta = 1.20$$

$$\text{NaCl total} = 5.50$$

$$\text{Volume des urines,} = 2.200$$

$$\text{Albumine} \dots \left\{ \begin{array}{l} \text{serine} = 9,750 \\ \text{globuline} = 3,550 \end{array} \right.$$

$$\text{Poids} = 54 \text{ kilogrammes.}$$

Après une injection de bleu de méthylène de 5 centigrammes, dose habituelle, le malade élimine pendant les premières 24 heures

$$B + C = 24$$

$$B = 4$$

$$\text{le second jour } B + C = 3$$

fin de l'élimination le troisième jour.

OBSERVATION VIII

Un homme de 36 ans. exerçant la profession de garçon de café, entre à l'hôpital Tenon le 28 septembre 1900.

Sa maladie a débuté il y a une quinzaine d'années, par une bronchite, contractée aux colonies.

Depuis cette époque, il s'enrhume facilement, tousse beaucoup; expectoration peu abondante, dans la journée, mais le matin en se levant, il crache beaucoup; il a des cauchemars pendant la nuit; souvent aussi il éprouve une sensation de brûlure dans la gorge; la main tendue à bout de bras tremble, et les doigts écartés participent au tremblement: c'est un éthylique avéré.

Il a beaucoup maigri; il a des sueurs la nuit; jamais il n'a eu d'hémoptysies, mais parfois seulement quelques filets de sang dans les crachats. On ne trouve pas de bacilles dans ceux-ci.

Au sommet gauche il y a de la matité à la percussion. En arrière on entend des râles cavernuleux et le souffle amphorique.

A droite râles humides au sommet.

A la base gauche quelques râles de bronchite.

Le cœur est normal; pas d'hypertrophie.

Le foie déborde les fausses côtes de trois travers de doigt; il est un peu douloureux à la pression.

La rate est grosse; à son niveau la percussion accuse une matité de 10 à 12 centimètres.

Les urines sont peu abondantes, 750 centimètres cubes, un peu foncées.

Elles renferment 1 gramme d'albumine par litre. Elles ne présentent aucun dépôt. Pas de sédiments, ni d'éléments autres que quelques cellules rénales et de très rares leucocytes.

Chez ce malade :

$\Delta = 1.46$

NaCl total = 2.75

Volume des urines = 750 centimètres cubes.

$$\left. \begin{array}{l} \text{Albumine} \\ \text{Globuline} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{Serine} = 1.03. \\ = 0.700. \end{array}$$

Poids = 59 kilogrammes.

Le bleu de méthylène introduit sous la peau du malade est éliminé le premier jour à raison de

$$B = 7, 2$$

$$B + C = 25$$

le second jour

$$B + C = 2.$$

le troisième jour fin de l'élimination.

OBSERVATION IX.

Citons enfin le cas d'une femme de 21 ans, malade depuis plusieurs années et commençant à entrer dans la période de cachexie. On trouve chez elle une caverne du sommet et une arthrite tuberculeuse ancienne. En dehors de ses signes de tuberculose, elle présente un peu d'œdème des membres inférieurs, qui disparaît d'ailleurs rapidement par le repos au lit. Les urines, en quantité normale, ne présentent pas de sédiments; elles sont albumineuses.

Le foie et la rate ne paraissent pas avoir augmenté de volume. Un peu de céphalée de temps à autre : pas d'autre signe de mal de Bright.

Chez cette femme, le bleu de méthylène s'éliminait pendant trois jours, et son taux s'élevait à 32 milligrammes pendant les premières 24 heures, et 35 milligrammes en totalité.

La cryoscopie donnait :

$$\Delta = - 1.30.$$

$$\frac{\Delta}{\text{NaCl}} = 4,2.$$

$$\frac{\Delta V}{P} = 395^{\circ}.$$

$$\frac{\delta V}{P} = 3377.$$

$$\frac{\Delta}{\delta} = 1,17.$$

Nous pouvons maintenant jeter un regard sur toutes ces observations les examiner à un point de vue plus général et nous rendre compte de leurs résultats et de leur valeur au point de vue du diagnostic de la dégénérescence amyloïde. Tout d'abord il est hors de doute que toutes ces observations concernent des cas bien reconnus de dégénérescence rénale amyloïde. Sans parler, bien entendu de celles qui ont été vérifiées anatomiquement et histologiquement, on ne peut nier que les autres présentent tous les signes de la dégénérescence amyloïde. Or, si le diagnostic de la maladie amyloïde devient difficile et quelquefois même impossible lorsque l'on ne peut s'appuyer que sur quelques symptômes aussi rares qu'infidèles, il n'en est plus de même lorsque le malade présente une série de symptômes, qui, par leur nombre et leur concordance, imposent pour ainsi dire ce diagnostic. Et c'est ainsi que dans les observations précédentes, qui n'ont pu être suivies d'autopsies, nous trouvons cette concordance de symptômes, aussi bien positifs que négatifs, c'est-à-dire la polyurie, l'aspect de l'urine, la diarrhée en cas de dysurie, l'albuminurie, presque toujours assez élevée, et toujours persistante. En outre chacun de ces malades est arrivé à la période de cachexie, ou tout au moins est bien près d'y entrer; la plupart du temps on n'observe pas d'œdème chez eux, et quand ils en présentent, on voit toujours cet œdème disparaître sous l'influence du repos. Aucun d'eux ne présente de lésions cardiaques, du moins l'auscultation n'a pas permis de le reconnaître. On n'observe ni hypertension artérielle ni hypertrophie ventriculaire. Chez quelques-uns enfin l'augmentation de volume du foie et de la rate, avec la présence de l'albumine dans les urines vient encore aider au diagnostic. Enfin tous présentent de l'albumine dans les urines sans qu'on puisse relever dans l'histoire de leur maladie le moindre signe de Brightisme, excepté la céphalée, qui peut d'ailleurs être observée dans bien d'autres circonstances que la maladie de Bright.

Pour toutes ces raisons l'on doit admettre que les observations citées, et non suivies d'autopsie, concernent des malades atteints de dégénérescence rénale amyloïde.

Les résultats fournis par la cryoscopie sont, dans ces observations, assez intéressants. Nous avons vu que le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$, qui exprime le rapport entre la diurèse moléculaire totale et la diurèse des molécules élaborées, représentait le taux des échanges moléculaires qui s'accomplisse dans le rein. Nous savons d'autre part que MM. Claude et Balthazard ont dressé un tableau donnant la valeur normale de $\frac{\Delta}{\delta}$ pour les diverses valeurs de $\frac{\Delta V}{P}$. En comparant par conséquent le taux des échanges moléculaires que nous trouvons chez les malades dont les observations ont été citées, avec le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ selon le tableau créé par MM. Claude et Balthazard nous devons trouver un chiffre qui nous indiquera la valeur de la perméabilité rénale en plus ou moins, d'après la cryoscopie.

Pour les observations suivantes, nous trouvons de même des chiffres variables.

Observation III.	$\Delta = 1.30$	Observation VII.	$\Delta = 1.20$
	$\frac{\Delta V}{P} = 3.956$		$\delta = 87$
	$\frac{\Delta}{\delta} = 1.17$		$\frac{\Delta V}{P} = 3.111$
Observation IV.	$\Delta = 1.35$		$\frac{\Delta}{\delta} = 1.37$
	$\delta = 42.60$		
	$\frac{\Delta V}{P} = 5.216$	Observation VIII.	$\Delta = 1.46$
	$\frac{\Delta}{\delta} = 1.04$		$\delta = 131,6$
Observation VI.	$\Delta = 1.07$		$\frac{\Delta V}{P} = 1.347$
	$\frac{\Delta V}{P} = 2.247$		$\frac{\Delta}{\delta} = 1.11$
	$\frac{\Delta}{\delta} = 1.12$		

Nous pouvons noter que l'épreuve de la phloridzine a été faite chez les malades de l'observation VI et de l'observation IX. L'une des malades n'élimina aucune trace de sucre; la seconde eut une glycosurie tout à fait régulière; après injection de 5 milligrammes de phloridzine elle élimina 1 gr. 20 de glycose. Mais nous avons vu

que la glycosurie phloridzique était un phénomène très complexe qu'on ne pouvait assimiler à l'élimination pure et simple d'une substance étrangère introduite dans l'organisme, car l'état physique du rein entre en jeu, ainsi que l'activité chimique de ses éléments. C'est pour cette raison que les deux épreuves ont donné des résultats tout à fait différents.

Autrement intéressants et autrement positifs sont les résultats fournis par l'épreuve du bleu de méthylène. On n'observe pas la moindre discordance dans ses résultats, qui tous concourent à démontrer ce fait capital : c'est que dans la dégénérescence rénale amyloïde, le bleu est éliminé normalement.

En effet, chez tous les malades nous observons l'élimination en temps normal, c'est-à-dire qu'elle est complète au troisième jour et dans une seule observation (VI) au quatrième jour. Donc non seulement l'apparition du bleu dans les urines n'est pas retardé, mais on n'observe pas non plus de prolongation de l'élimination.

Mais, nous l'avons vu, ce qu'il est surtout important de connaître, c'est le taux de l'élimination dans les 24 premières heures, ce taux à l'état normal devant atteindre la moitié de la dose injectée, c'est-à-dire 25 milligrammes de bleu. Or, dans toutes les observations, ce taux est au moins égal au taux normal ; dans plusieurs cas il lui est supérieur ; ainsi dans l'observation III il atteint 32 milligrammes ; ailleurs (observ. II) il monte aussi à ce chiffre. Il n'y a qu'un seul cas (observ. V) où le taux reste inférieur à 25 milligrammes, quoique l'élimination fût terminée le troisième jour. Ces faits sont donc tout à fait caractéristiques et démontrent déjà que la perméabilité au bleu de méthylène doit désormais prendre place dans le syndrome de la dégénérescence rénale amyloïde. Or nous savons que la maladie amyloïde envahit bien rarement le rein sans attaquer en même temps d'autres organes, le foie et la rate surtout, de sorte que nous pouvons généraliser et dire que la perméabilité rénale au bleu est un des symptômes de la dégénérescence amyloïde.

Nous rapportons encore ici quatre observations que M. le docteur

Castaigne avec une grande obligeance, nous a permis de puiser dans sa thèse.

Ces observations viennent à l'appui de celles que nous avons relatées antérieurement; elles ont une grande valeur car elles sont toutes suivies de l'examen anatomique. Elles viennent en outre préciser un point important dans l'histoire de l'épreuve du bleu dans la maladie amyloïde, car elles indiquent d'une façon précise le début de l'apparition du bleu dans l'urine.

OBSERVATION 57

Bert... André, 32 ans. — Coxalgie d'ancienne date avec fistules intarissables, 20 à 30 grammes d'albumine en 24 heures. 5 à 7 litres d'urine. Épreuve du bleu pratiquée le 27 mars 1898. — Début de l'élimination un $\frac{1}{4}$ d'heure après l'injection avec une intensité considérable, eu égard surtout à la grande quantité d'urine. — Maximum, de la 1^e à la 4^e heure. — Durée de l'élimination : 18 heures.

Quelques jours après, le malade meurt; ses reins présentent des lésions typiques de dégénérescence amyloïde.

OBSERVATION 58

Gatl... Joseph, 42 ans. — Tuberculose pleuro-pulmonaire et testiculaire. — Urines, 2 à 3 litres par 24 heures contenant 10 à 15 grammes d'albumine. L'autopsie montre des lésions très manifestes de dégénérescence amyloïde. Épreuve du bleu pratiquée le 2 juin 1898. — Début de l'élimination, 20 minutes. — Maximum entre la 2^e et la 4^e heure. — Disparition en 20 heures.

OBSERVATION 59

Hat... Joachim, 39 ans. — Tuberculose vertébrale avec volumineux abcès par congestion, 4 à 5 litres d'urine contenant 12 grammes d'albumine.

L'autopsie montre la réalité de la dégénérescence amyloïde. Injection du bleu le 22 décembre 1897. — Début de l'élimination un $1/4$ d'heure. — Maximum, entre la 1^e et la 3^e heure. — Disparition, 25^e heure.

OBSERVATION 60

Thom... Léonie, 37 ans. — Tuberculose pleuro-pulmonaire et costale. — 3 litres d'urine, 15 grammes d'albumine en 24 heures. — Début de l'élimination, un $1/4$ heure. — Maximum, entre la 2^e et la 4^e heure. — Disparition, 22 heures. L'autopsie montra la réalité les lésions amyloïdes.

Par conséquent, il résulte de ces observations que non seulement l'épreuve du bleu dans la dégénérescence rénale amyloïde démontre la perméabilité du rein malade, mais surtout que cette perméabilité est exagérée, pour employer l'expression de Bard. Dans ces quatre observations le début de l'élimination a lieu deux fois un quart d'heure, une fois vingt minutes, et une fois une demi-heure après l'injection ; en outre cette élimination est excessivement rapide puisque la durée la plus longue qui ait été observée n'est que de 25 heures.

En somme, pendant une très longue période de la dégénérescence amyloïde, les fonctions rénales demeurent absolument normales. C'est seulement à la fin de la maladie, lorsque tout le rein est envahi par la dégénérescence, lorsqu'il y a une concomitance d'autres lésions, que la dépuration urinaire peut devenir insuffisante. Sa défectuosité se traduit alors par le retard de l'apparition du bleu dans les urines et une prolongation de l'élimination.

OBSERVATION

Eq.... L., 36 ans, garçon de magasin, entre le 28 juin 1899.

Antécédents. — En 1884, fièvre typhoïde légère qui le retint malade pendant 6 semaines. En 1892 ou 1893, pleurésie sèche à la base droite, soignée à l'hôpital pendant un mois. L'année suivante, nouvelle atteinte, avec point de côté, traitée chez lui, par des vésicatoires.

Le 1^{er} juin 1898, il entre à l'hôpital, pour un accès de fièvre. On constate un peu de bronchite, mais pas d'albuminurie. Le 22 juin, il est envoyé à Vincennes. Au cours de son séjour dans cet asile, il est pris de douleurs, et de gonflement articulaire aux coudes, au pied et aux épaules. A sa sortie de Vincennes (25 juillet) ; il a encore les jambes enflées, et elles restent encore quelque temps dans cet état. Il a de plus, une anémie prononcée.

Dans les premiers jours de janvier 1899, il fut pris de douleurs de rein, de frissons, de crampes dans les jambes, de douleurs articulaires, et de faiblesse générale, avec de fréquents accès d'étouffement, et de crampes d'estomac.

Il entre à l'hôpital, le 16 janvier, et l'on constate un peu d'œdème malléolaire et de l'albuminurie. Les urines sont rouges, rares, et la miction douloureuse. Il sort de l'hôpital et y rentre le 28 février.

Pas de signe de tuberculose aux poumons. Pas de toux ni d'expectoration.

Le côté droit, siège de l'ancienne pleurésie est un peu aplati et l'on y entend quelques frottements.

Pas d'œdème, pas d'hypertrophie cardiaque. Artères radiales et temporales dures et légèrement flexueuses. Pouls, 64. Foie et rate normaux.

Urines, 2500^{cc}. Albumine, 3 grammes par litre.

Épreuve du bleu (9 mars) : apparition au bout d'une 1/2 heure ; disparition le 5^e jour.

Épreuve de la phloridzine — glycosurie au bout d'une 1/2 heure, pendant 3 heures ; 0 gr. 912 de glycosé éliminée, l'urine oscille entre 2 et 3 litres, et l'albuminurie entre 1 gr. 50 et 4 grammes par litre.

Depuis cette époque, le malade est revenu plusieurs fois à l'hôpital pendant un temps variable. Il ne présentait guère d'autres symptômes qu'une albuminurie persistante et un état de faiblesse qui le rendait incapable de se livrer à ses occupations d'employé de commerce. A peine eut-il à deux reprises des traces d'œdème malléolaire des plus fugaces, mais en dehors de cela, il n'avait aucun autre signe fonctionnel de néphrite chronique. Son urine était généralement abondante et claire. L'albuminurie descendait quelquefois à l'état de traces, mais se maintenait généralement à plusieurs grammes en 24 heures. Une légère atteinte de grippe en éleva la proportion à 6 grammes, une atteinte de fièvre accompagnée de stomatite la porta à 14 grammes.

L'épreuve du bleu fut faite à plusieurs reprises et donna un résultat à peu près normal.

Tour d'élimination (bleu et chromogène en 24 heures 29^{mgr},40 en tout. en 50 heures, 37^{mgr},90.

Pendant que l'albumine s'élevait à 14 grammes par jour ; le taux du bleu reste au chiffre normal de 28 milligrammes.

En 1900 l'épreuve du bleu donne une première fois :

Taux d'élimination totale en 3 jours, 23^{mgr},80 une 2^e fois en 4 jours 32^{mgr},40.

Le malade acceptant mal le lait, était mis au régime ordinaire qui paraissait son influence sur l'albuminurie et sur l'élimination rénale.

Le malade était sujet à tousser ; quelques légers craquements aux sommets.

En avril 1901, le malade revient à l'hôpital, il est très affaibli et souffre de vive douleurs rectales. Un abcès se développe au

périnée. Incisé il laisse écouler un pus abondant et fétide. Le malade meurt peu de temps après, en mai 1901.

A l'autopsie, tuberculose pulmonaire ancienne aux sommets.

Foie gras et lisse. Reins gras et blancs. Vaste abcès de la fosse ischio-rectale et tuberculose intestinale.

L'examen histologique montre une dégénérescence amyloïde très prononcée des glomérules rénaux.

CHAPITRE

EXPLICATION DES RÉSULTATS

Nous avons vu que la lésion amyloïde est exclusivement vasculaire; elle atteint les vaisseaux capillaires, mais respecte pendant longtemps l'élément glandulaire. Elle est essentiellement extra-cellulaire et n'altère pas les cellules épithéliales, ainsi que beaucoup d'auteurs l'avaient déjà pensé.

Elle ne provoque pas de sclérose. Or, c'est surtout la sclérose qui diminue la perméabilité du rein et qui rend la dépuration urinaire insuffisante d'une façon durable. Mais l'amylose n'est pas toujours pure; elle peut s'accompagner de lésions diverses, épithéliales ou interstitielles.

Certains auteurs croyaient pouvoir affirmer que la dégénérescence amyloïde ne devait être considérée que comme une suite et une complication des néphrites; pas de rein amyloïde sans néphrite. Cette proposition est beaucoup trop absolue, car nous avons vu que l'amylose pure existe, sans complication de néphrite. Mais ce qu'il faut admettre, c'est que la néphrite puisse venir compliquer la dégénérescence amyloïde; ou bien celle-ci peut envahir un rein déjà malade et évoluer pour son propre compte. Cette complication se

traduira cliniquement par le retard apporté à l'apparition du bleu, ou la prolongation de cette élimination.

Nous n'avons pas ici à faire l'histoire de l'épreuve du bleu de méthylène dans les affections rénales; mais le point important que nous tenons à préciser c'est que, dans les cas où l'on constate une diminution de la perméabilité du rein dans la maladie rénale amyloïde, l'amylose n'est pas pure, mais se complique d'une autre lésion rénale, qui est elle-même la cause directe du retard ou de la prolongation de l'élimination. En pareil cas, les fonctions rénales sont troublées par ces lésions coexistantes, qui agissent alors pour leur propre compte sur l'élimination du bleu.

C'est ainsi que l'on peut dans ces cas observer toutes les variations dans l'élimination du bleu, selon que la fonction rénale est plus ou moins conservée, selon que la dépuration urinaire est plus ou moins normale. En somme le fait capital est celui-ci; si chez un malade qui présente l'altération amyloïde des reins, l'épreuve du bleu de méthylène indique une diminution de la perméabilité rénale, on devra en conclure que cette altération amyloïde coïncide chez le malade, avec d'autres lésions rénales, soit épithéliales, soit interstitielles.

Nous croyons pouvoir, à ce sujet, rapporter ici une communication de MM. Hirtz et Salomon, faite à la *Société Médicale des hôpitaux*, le 26 juillet 1901. Cette communication concerne un malade âgé de 30 ans, typographe. — Pas de maladies antérieures, pas de coliques de plomb. Un an avant l'entrée à l'hôpital, l'œdème des jambes commence à apparaître, dyspnée, toux, quelques filets de sang dans les crachats, amaigrissement. On le met au lait; la céphalée cesse, mais l'enflure des jambes et l'essoufflement persistent, quelquefois

sensation de doigt mort. Quelque temps après l'analyse des urines donne 33 grammes d'albumine; huit jours après, 28 grammes, quelques jours avant son entrée 14 grammes. Il entre à l'hôpital à cause de l'œdème, de la dyspnée et de l'albuminurie.

Œdème considérable des membres inférieurs, blanc, mou, occupant le scrotum, la verge, dyspnée intense, diarrhée abondante, pas de bruit de galop, ni d'hypertension artérielle, signes de tuberculose pulmonaire, pas de bacilles dans les crachats; urines, un litre en 24 heures, hautes en couleur, 15 grammes d'albumine; les jours suivants, anasarque généralisée, thorax, bras, face. On pratique l'épreuve du bleu, la première miction n'a lieu que 6 heures après l'injection et il est impossible de sonder le malade à cause de l'œdème considérable de la verge, les premières urines sont très chargées en bleu. Coloration au maximum d'intensité 3 heures après. Puis la teinte diminue et le lendemain le bleu a fait place au chromogène. Pendant quelques jours, urines foncées, 600 grammes, albumine 15 grammes; température 37°, dyspnée intense, somnolences, céphalgie, diarrhée, épanchements dans les deux plèvres. Mort.

A l'autopsie; poumon droit présente une caverne au sommet, et infiltration tuberculeuse dans sa totalité. Poumon gauche: emphysème supplémentaire et petites cavernes au sommet.

Foie congestionné, pèse 1,720 grammes. — Il est peu dégénéré. — Pas de réaction amyloïde. — Rate énorme (430 gr.) dure, glomérules très marquées.

Cœur pèse 295 gr. — Petite plaque de péricardite à la pointe.

Reins volumineux; le droit pèse 335 gr.; le gauche 355 gr. — Teinte blanche. — Type classique du gros rein blanc. — Se décortiquent facilement. — A la coupe on ne peut distinguer la substance corticale de la substance pyramidale, et l'on ne constate qu'une teinte blanche diffuse, un aspect lardacé, mais blanc et non jaunâtre; on n'obtient pas de teinte spéciale avec la solution iodo-iodurée et l'acide sulfurique. Au microscope les glomérules sont gonflés, acculés à la capsule de Bowman.

L'épithélium des tubuli contorti est desquamé et boursoufflé. — On voit un peu d'épaississement par places du tissu interstitiel et ça et là quelques cylindres cireux. Par le violet de méthyle, ou par l'iode et l'acide sulfurique on trouve la réaction de la dégénérescence amyloïde sur un grand nombre de glomérules et sur quelques artères.

On voit que ce malade avait présenté des signes de néphrite, doigt mort, somnolence, céphalée, dyspnée très intense et œdème permanent et généralisé; ces lésions d'ailleurs sont reconnues par l'examen histologique. De même cet examen a montré les lésions bien nettes de la dégénérescence amyloïde, surtout dans les reins. Il ne faut donc pas s'étonner que dans ce cas l'épreuve du bleu n'ait pas donné des résultats normaux. En effet, l'élimination est retardée, puisqu'on n'a pu la constater qu'à la 6^e heure, bien qu'on puisse admettre que si le malade avait uriné plus tôt, ou si l'on avait pu le sonder, on aurait trouvé du bleu dans ses urines avant cette sixième heure, mais rien ne prouve qu'on aurait trouvé le bleu en temps normal; d'ailleurs l'intensité maxima de la coloration de l'urine a eu lieu 9 heures après l'injection, ce qui est un retard assez prononcé.

APPLICATION AU DIAGNOSTIC.

Le diagnostic du rein amyloïde est ordinairement difficile. Nous avons vu dans les premiers chapitres de ce travail, comment l'on pouvait arriver à faire ce diagnostic, et l'exposé que nous avons fait des quelques symptômes propres de l'amylose rénale, montre déjà à quelles difficultés le clinicien peut se heurter. On ne trouve rien de caractéristique dans la symptomatologie du rein amyloïde.

Les urines présentent des caractères négatifs ; leur composition est normale ; l'urée et les sels, nous l'avons dit, ne sont pas modifiés, ou du moins le sont très peu, et dans ce dernier cas, c'est plutôt une diminution de ces substances que l'on observe.

La couleur est jaune d'or et non pâle comme dans la néphrite interstitielle ; ce n'est qu'une nuance.

La polyurie existe aussi dans la néphrite interstitielle, et peut justement faire défaut dans la dégénérescence amyloïde, dans les cas, qui ne sont pas très rares, où le malade souffre d'une diarrhée abondante et persistante, comme celle que l'on rencontre dans la maladie amyloïde ; dans ces cas, la polyurie est en rapport avec l'abondance de la diarrhée.

Enfin l'albuminurie, par son abondance et sa fixité, constitue un des meilleurs signes de la lésion amyloïde, car, dans les néphrites chroniques, son taux est en général moins élevé, et il arrive qu'elle peut disparaître de temps à autre pendant une période plus ou moins longue ; en outre, dans les néphrites chroniques, le régime a une grande influence sur l'albuminu-

ric, tandis que dans la maladie rénale amyloïde, cette influence est peu marquée.

On a voulu, à une certaine époque, se baser sur l'analyse de l'albumine pour faire le diagnostic de dégénérescence amyloïde, et aussi d'autres maladies du rein. On cherchait à déterminer les variations relatives de la sérine et de la globuline et l'on voulait y trouver des indications pour le diagnostic et le pronostic.

Certains auteurs pensaient que l'albumine qui transsude à travers le rein était représentée en proportions à peu près normales par la sérine et par la globuline, c'est-à-dire à peu près dans le rapport où ces deux substances s'observent dans le sérum sanguin. D'autres auteurs, Senator, Bartels, MM. Lécorché et Talamon, admettent que la globuline domine dans l'urine des amyloïdes.

En réalité, les proportions de sérine et de globuline varient peu dans la dégénérescence amyloïde, et le taux de la globuline n'atteint jamais celui de la sérine. On peut s'en rendre compte dans les observations que nous avons relatées, et à propos desquelles l'analyse des albumines urinaires a été faite très minutieusement. On voit dans ces analyses que la globuline reste toujours à un chiffre inférieur par rapport à la sérine ; et que la variation de la quantité de sérine et de la quantité de globuline s'éloignent peu de l'état normal. MM. Meillère et Lœper ont étudié cette question, mais ils expriment leurs résultats en valeur relative, c'est-à-dire la globuline et la sérine étant rapportées à 100 parties d'albumine totale. D'autre part, comme les deux termes sérine et globuline sont complémentaires l'un de l'autre, ces auteurs donnent seulement la proportion de globuline pour 100 d'albumine totale.

Leurs observations portent sur 44 cas de dégénérescence amyloïde des reins cliniquement probables, et vérifiés par l'autopsie; et ils ont obtenu des chiffres variant de 64 à 29, 27, 20, etc., p. 100 de globuline. Par conséquent les études entreprises sur ce point ne donnent aucun résultat qui puisse servir au diagnostic.

Nous continuons maintenant, après cette digression sur le rapport de la sérine et de la globuline dans le rein amyloïde, à examiner quels sont les signes qui permettent de faire le diagnostic de lésion amyloïde du rein.

Après les signes fournis par les urines, l'aspect extérieur du malade peut donner quelques indications. Généralement le sujet est plus ou moins cachectique, pâle, blafard, amaigri; mais cette cachexie ne représente pas en elle-même un signe bien accentué de l'amylose rénale, car il n'est pas rare de la rencontrer dans bien d'autres maladies; dans la tuberculose, par exemple, et dans les suppurations chroniques, qui pourtant sont considérées comme des affections amylogènes, on peut ne relever aucune trace de la maladie.

Enfin, le diagnostic est souvent rendu plus facile par le fait que dans des cas assez nombreux, on trouve non seulement quelques symptômes de la lésion rénale, mais on trouve aussi la même lésion répandue à d'autres viscères; en somme, coexistence de signes imputables à la dégénérescence amyloïde d'autres viscères.

Ces signes sont les suivants :

Un gros foie, une grosse rate, ou la diarrhée, peuvent relever de la dégénérescence amyloïde de ces viscères. Malheureusement ils sont bien souvent une cause d'erreur, car ils peuvent exister sans dégénérescence amyloïde. On peut les

observer dans la tuberculose, la lymphadémie, la syphilis ; mais, quand ils existent chez un malade qui présente déjà de grosses présomptions en faveur de la dégénérescence amyloïde, ils peuvent aider au diagnostic.

Enfin on peut constater chez un sujet l'existence d'une maladie amylogène, et faire le diagnostic de dégénérescence amyloïde. Mais il ne faut pas oublier que ces maladies amylogènes peuvent déterminer des lésions viscérales autres que la maladie amyloïde.

Nous pouvons donc conclure de tout ce qui précède que l'amylose peut exister quelquefois, sans cause bien appréciable cliniquement.

Le diagnostic en somme, ne se fait guère que d'après un ensemble de symptômes, lorsque ceux-ci sont nets et suffisamment nombreux.

L'intégrité des fonctions dépuratrices du rein, constatée par les nouvelles méthodes, fournit une indication de plus, en faveur du diagnostic de dégénérescence rénale amyloïde. Car si l'on peut rencontrer des néphrites avec conservation de la dépuration rénale, il s'agit ordinairement de néphrites aiguës ou subaiguës. Les néphrites chroniques donnent presque toujours de l'insuffisance rénale.

APPLICATION AU TRAITEMENT.

Le traitement de la dégénérescence amyloïde doit s'adresser tout d'abord à la cause qui l'a produite. Aussi Bartels se demande-t-il si l'on ne pourrait souvent arriver à sauver la vie de plus d'un malade en sacrifiant en temps voulu un

membre dont la suppuration entretient les désordres du côté du rein. Non seulement je n'hésiterais pas à le faire, dit-il, mais je croirais y être forcé. — On doit admettre en effet que le traitement préventif est certainement le meilleur. La première indication est donc de tarir la suppuration et de supprimer l'organe malade quand il est facilement accessible. Mais on doit aussi instituer un traitement contre la tuberculose et la syphilis.

Dikinson, pensant que la maladie amyloïde est due aux pertes en sels alcalins éprouvées par l'organisme, à la suite des suppurations prolongées, prescrivait à l'intérieur des carbonates alcalins et des sels alcalins à base organique. Bartels donnait l'iodure de potassium. En outre, le régime ne doit pas être sévère; les auteurs n'attachent pas une énorme importance à la présence de l'albumine dans les urines, et prescrivent en général une alimentation non dépourvue d'azote; aussi le régime lacté absolu n'a-t-il pas de raison d'être appliqué. Car nous avons vu que la dépuraison urinaire conservait toute son intégrité pendant une très longue période; par conséquent la perméabilité rénale étant conservée dans la dégénérescence amyloïde, on peut et l'on doit appliquer à la maladie le traitement classique.

CONCLUSIONS

La cryoscopie et l'épreuve du bleu de méthylène, appliquées à l'étude de la dégénérescence amyloïde des reins, montrent que cette lésion est compatible, pendant une longue période, avec une dépuration urinaire à peu près normale.

Le fait s'explique par le siège primitif de l'altération, qui est vasculaire et interstitielle, et qui ne provoque pas de lésions tubulaires ni de sclérose.

Il convient, bien entendu, de mettre à part le cas où la dégénérescence amyloïde n'est pas pure, et s'associe à des lésions de néphrite proprement dite, susceptibles d'altérer plus ou moins gravement les fonctions rénales.

La longue conservation de la dépuration urinaire est un signe qui peut aider au diagnostic de la dégénérescence amyloïde.

Elle explique l'inutilité, établie par l'observation clinique, du régime lacté exclusif dans cette affection.

Vu :
Le Doyen,
BROUARDEL.

Vu :
Le Président de la thèse,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- PORTAL. — Traité des maladies du foie. Observations sur la nature et le traitement du rachitisme.
- HODGKIN. — On some morbid, etc. ; *in* Med. chirug. Transact., 1832.
- ANDRAL. — Clinique médicale, t. IV.
- GRAVES. — Clinical Medecine.
- ROKITANSKY. — Lehrbuch der path. Anat., t. II, 1842. — 3^e édition, 1855.
- CHRISTENSEN. — Copenh. Ugeskrift, 1844. — Oppenheim Zeitschrift, 1845.
- BUDD. — On Disease of the liver ; 1^{re} édition, 1845 ; 3^e édition, 1857.
- SCHRANT. — Over de Goed en Kwaadardige Geswellen ; Amsterdam, 1851 ; — de colloidgraep, Neederl. Weekbl., 1853.
- VIRCHOW. — Ueber eine, etc. ; *in* Archiv. für patho. Anat., t. VI, 1853 ; (*oedem loco*) Zur cellulose Frage, t. VIII ; Ueber der Gang, etc ; t. VI. Neue Beobachtungen, etc. — Die cellular Pathologie ; Berlin, 1857 ; traduction française de Picard, 1861.
- MECKEL. — Die Speck oder Cholestrin-Krankheit ; *in* Annalen des Charité-Krankenhauses, t. IV, 1853.
- GUBLER. — Gazette médicale, n° 17 : Paris, 1852.
- ROBIN ET DUPLAY. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1853.
- GAIRDNER. — On waxy degeneration ; *in* Monthly Journal of medical Science, 1854.
- WILKS. — Cases of lardaceous, etc. ; *in* Guy's Hospital Reports, 1856.

ROBIN ET GUYON. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1856.

FRIEDREICH. — Arch. für path. Anat., t. XI, 1857; t. XIII, 1859.

TODD. — Clinical Lectures, 1857, lect. II.

PAGENSTECHEK. — Ueber die amyloide Degeneration; Wurtzburg, 1858.

SCHMIDT. — Annalen der Chemie und Pharmacie, 1859, t. CX.

FRIEDREICH und KEKULE. — Arch. für Path. anat., t. XVI, 1859.

FRERICHs. — Maladie du foie, traduction française 1862.

WAGNER (E.). — Arch. der Heilkunde, 1801.

GRAINGER-STEWART. — Edinb. medical Journal, février 1861; — août 1864; — Brit. Rev., t. XXXVIII, 1866.

CORNIL. — Comptes rendus de la Société de Biologie, 1862-1863.

BRAUN. — Ueber der nexus der, etc., in Wochenblatt der Zeitschrift der KK. Gesellschaft der aertze in Wien, 1864.

CORNIL. — Des lésions anatomiques du rein dans l'albuminurie; thèse de Paris. 1863.

HAYEM (G.). — Étude sur deux cas de dégénérescence, etc., in mémoires de la Société de Biologie, 1864.

SIGMUND ROSENSTEIN. — Die Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten; Berlin, 1863.

KÜHNE et RÜDNEFF. — Virchow's Arch., t. XXXIII, 1865.

COHNHEIM. — Virchow's Arch. t. XXXIII, 1865.

JACCOUD. — Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques, 1865. — Clinique médicale, 1866.

HAYEM. — Dégénérescence du tube digestif, etc., in mémoires de la Soc. de Biol., 1865.

CORNIL (V.). — Dégénérescence amyloïde; in Dictionnaire encycl., 1866.

FEHR. — Dissert. inaug.; Berne, 1866.

JACCOUD. — Gazette des hôp., 1867.

DICKINSON. — Med.-chir. Transact., 1867.

CHEVILLION. — Étude générale sur la dégénérescence amyloïde, thèse de Paris, 1868.

- ACHARD et CASTAIGNE. — L'épreuve du bleu de méthylène, 1897.
- ACHARD et LOEPER. — Communication à la Société de Biologie, 1900.
- CASTAIGNE. — L'épreuve du bleu de méthylène, etc., thèse de Paris.
- CLAUDE et BALTHAZARD. — La cryoscopie des urines, 1900.
- BOUSQUET. — Recherches cryoscopiques sur le sérum, etc., thèse Paris, 1899.
- HIRTZ et SALOMON. — Soc. Med. des Hôpit. Juillet 1901.
- H. LAZALIS. — Th. de Paris, 1875.
- GAUCHER et GALLOIS. — Thérapeut., 1896.

